PRB 00-23E

Library of Parliament
Bibliothèque du Parlement

HEALTHY AGING: ADDING LIFE TO YEARS AND YEARS TO LIFE

Sonya Norris
Tim Williams
Science and Technology Division

27 October 2000

PARLIAMENTARY RESEARCH BRANCH
DIRECTION DE LA RECHERCHE PARLEMENTAIRE

The Parliamentary Research Branch of the Library of Parliament works exclusively for Parliament, conducting research and providing information for Committees and Members of the Senate and the House of Commons. This service is extended without partisan bias in such forms as Reports, Background Papers and Issue Reviews. Research Officers in the Branch are also available for personal consultation in their respective fields of expertise.

CE DOCUMENT EST AUSSI PUBLIÉ EN FRANÇAIS

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

101-06485/

TABLE OF CONTENTS

	Page
INTRODUCTION	1
LIFESPAN AND LIFE EXPECTANCY	1
HISTORICAL TRENDS IN LIFE EXPECTANCY	2
NORMAL AGING	3
A. Heart and Lungs	3
B. Kidneys	3
C. Immune System	4
D. Hormones	4
E. Brain	5
F. Eyes and Ears	5
AGING AND LIFESTYLE: USE IT OR LOSE IT	5
MOLECULAR AND BIOCHEMICAL RESEARCH INTO AGING	6
A. Damage With Age	7
1. Free Radical Damage	7
2. Glucose Crosslinking	7
3. DNA Damage	8
B. Minimizing the Damage	8
1. Neutralizing Free Radicals	9
2. Heat Shock Proteins	9
3. DNA Protection and Repair	10
4. Minimizing Glycosylation	10
C. Telomeres and Programmed Senescence	11
D. Increased Longevity through Caloric Restriction	12
CONCLUSION	13
SELECTED REFERENCES	14

CANADA
LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

HEALTHY AGING: ADDING LIFE TO YEARS AND YEARS TO LIFE

INTRODUCTION

In 1999, 12.4% of the Canadian population was 65 years of age or older. In 2026, this age group is expected to represent 21.4% of the population. During this time, the total population of people over 90 years of age is expected to more than triple while the number of people below age 44 is expected to drop by over one million people. These demographic changes will have a profound impact on society, ranging from our view of retirement to changing demands on the medical system. The extent of this impact will depend on the health of our aging society. This in turn will be heavily influenced by our scientific understanding of the aging process and the causes of ill health, through which we may improve the health of the elderly. New research into the longevity of laboratory animals has also raised the prospect of extending lifespan, the possibility of which has many ethical and practical implications. This paper describes the state of our knowledge of the aging processes, with a particular emphasis on the distinction between normal aging and age-associated disease.

LIFESPAN AND LIFE EXPECTANCY

Lifespan is the maximum length of life of an organism. For humans, the longest recorded lives have been in the vicinity of 120 years, and so this has been taken, somewhat arbitrarily, to be the lifespan of a human. Life expectancy is the average length of time a person would live based on current rates of death (mortality). Currently, the life expectancy from birth for a male in Canada is 75.7 years; for females, it is 81.4 years. The actual average number of years lived by a population depends on changes to mortality that occur over their lifetimes. Interpreting published life expectancies between countries may also be difficult given that

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

reporting and calculation differences exist. For example, there is some variation between countries concerning the criteria for reportable live births.

Life expectancy can be calculated for people at different ages. For instance, life expectancy at age 65 for males is 16.2 years while for women it is 20 years. Comparing this with the life expectancy from birth it is evident that, if one reaches the age of 65, the average age of death is higher (81.2 vs. 75.7 for males, 85.0 vs. 81.4 for females). This is because life expectancy at birth takes into account infant and young adult death, which brings the average down.

HISTORICAL TRENDS IN LIFE EXPECTANCY

Life expectancy from birth has increased dramatically since 1900 in Canada. Then, a male had a life expectancy of 47 years and a female had one of 50 years. Today, these expectancies have increased by more than 60%. The rate of increase in life expectancy at birth was great for the first 50 years of the 1900s but has slowed down since the 1960s. The increase in life expectancy at the beginning of the 20th century was the result of medical discoveries, such as vaccinations, and the implementation of such public health measures as water chlorination. Many infectious diseases that were common in Canada are now virtually eradicated. With lower death rates due to infectious diseases of younger people, life expectancy increases greatly because the death of a young person has a large impact on the average age of death.

In the past 30 years, the impact on life expectancy has been largely due to a decrease in unintentional injuries leading to death as well as through a reduction in cardiovascular disease.

Trends in life expectancy at greater ages have also increased but not nearly to the extent of life expectancy at birth. In the United States, life expectancy at age 85 was 4.6 years in 1960, rose to 6.2 years by 1975 and has not changed since. Thus while great strides have been made in increasing life expectancy at birth, largely through combating disease, lifespan has risen only minimally.

Medical advances against disease will almost certainly continue to increase life expectancy but the lack of any great increase in maximum lifespan suggests that there may be limits to how old people can get. The question then arises as to why, in the absence of disease, people age. The process of aging in the absence of disease is often referred to as normal aging.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

NORMAL AGING

There are many misconceptions about what normal aging processes are and, as we learn more about aging, it is becoming clear that many of the negative images people have of the process of growing old are largely a function of disease and changes in lifestyle, rather than inevitabilities of age. Many of the inconsistencies regarding aging have arisen because the focus of research on aging has been on elderly people with disease. Findings from longitudinal studies of healthy individuals, such as the Baltimore Longitudinal Study on Aging, are beginning to give a clearer picture of physiological changes associated with normal aging.

A. Heart and Lungs

Although there are some changes in cardiovascular function with age, the changes are not nearly as significant as one might expect. Increases in arterial stiffness can lead to increased resistance to blood flow and consequent hypertension as well as some thickening of the walls of the heart. However, the heart pumps more efficiently. As well, generalized stiffness in the chest cavity can lead to progressive loss of pulmonary function including a decrease in the effective volume of air that can be forcibly exhaled from maximum inhalation. The lungs also lose some capability of clearing foreign particles and infection. In effect, the capacity to supply oxygen to the body is not greatly reduced by age alone but can be more easily compromised by disease.

B. Kidneys

The flow of blood in the kidneys (renal blood flow) drops by 10% per decade after age 20 so that an 80-year-old might expect to have half the renal blood flow of a young adult. The number of filtration structures known as the glomeruli decreases by 30% to 40% by age 80, and the efficiency of the remaining ones also declines. Despite this, the kidneys, under unstressed circumstances, retain the ability to maintain fluid and electrolyte balance. Once again, however, kidney function is more easily compromised by disease, and its ability to function under increased loads of some salts is decreased.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

C. Immune System

Another common observation of aging is that infections that would have been tolerable in earlier years can prove fatal in the later years. Older persons who do not succumb to diseases such as cancer or cardiovascular disease often die from the flu or pneumonia. This is a result of the immune system no longer being capable of fighting a "routine" invasion.

White blood cells (lymphocytes) fight infections such as bacteria. There are two types of lymphocytes: B-cell and T-cell lymphocytes. T-cells are produced in the thymus, which is known to shrink with age. Predictably the level of functioning T-cells also declines with age. Some T-cells (called helper T-cells) produce substances called lymphokines which in turn mobilize other immune system components. Interleukin-2 is one of the lymphokines and is known to decrease with age. Current research is analyzing the anti-aging effects associated with interleukin-2 supplementation.

D. Hormones

It has been known for some time that the levels of the sex hormones estrogen and testosterone fall considerably over time. In addition, other hormones such as growth hormone (GH), melatonin and dehydroepiandrosterone (DHEA) may also decrease with age. These and other decreases help to explain much of the observed deterioration of old age. Older women are at increased risk of osteoporosis and breast cancer for example, as a result of the fall in estrogen levels. Growth hormone is also linked to bone strength, as well as muscle mass, and as its level goes down with age, frailty increases. Injections of growth hormone have been found to reverse some of the signs of aging but may in fact reduce overall lifespan. Related to GH, researchers are also studying the effects of growth hormone releasing hormone that results in higher levels of GH, and of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) which is secreted in response to higher GH levels. Melatonin appears to regulate some seasonal changes in the body and may be associated also with sleep disturbances that are common among the elderly. The adrenal hormone DHEA is a precursor to testosterone and has been proposed as a means to enhance the immune system of the elderly and to protect against cardiovascular disease, multiple sclerosis and cancers. DHEA – which boosts levels of interleukin-2 (see Immune System above) – may be needed for the function and proliferation of immune cells.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

E. Brain

Recent studies have shown that there is some localized age-related loss of neurons, but that many neuronal pathways are able to compensate by increasing the number of connections between cells and by regrowing extensions of the nerve cells such as the dendrites. As a result, many cognitive functions such as sustained attention, most linguistic abilities and sensory memory do not change greatly with age.

Although many functions of the brain remain uncompromised, neural loss in a region of the brain known as the suprachiasmatic nucleus is associated with disturbances in the circadian clock. Older people tend to want to sleep earlier and rise earlier than do younger people.

F. Eyes and Ears

There is frequently a reduction in the ability to focus close up and on moving targets, as well as an increased sensitivity to glare and difficulty seeing at low light. Higher frequency sounds are more difficult to hear with increasing age.

AGING AND LIFESTYLE: USE IT OR LOSE IT

The image of debilitating old age is not necessarily real. If diseases such as atherosclerosis and other cardiovascular maladies can be avoided, the body continues to function relatively normally as it ages. Many health problems commonly associated with aging can, therefore, be avoided through the control of disease. It is also becoming clear that lifestyle and diet play significant roles in the creation and avoidance of health problems. As we age, we tend to become more sedentary and eat less well. This in turn can have significant health consequences that can be improved by reintroducing activity and a nourishing diet.

Muscle loss, bone strength, blood glucose levels and cardiovascular capacity are all common ailments that are generally associated with old age. They may have little to do, however, with the processes of biological aging and can be reduced by remaining active and maintaining good eating habits. When adults, who have previously led sedentary lives, have an exercise program, it causes remarkable improvements in, for instance, their ability to ventilate the lungs and the functioning of blood vessels. Equally, high blood glucose levels, which are

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

frequently found in the elderly, are commonly the result of bad nutrition and lack of exercise. Exercise programs for elderly, glucose-intolerant individuals greatly improve glucose metabolism and decrease blood insulin levels. Osteoporosis has been shown to have links to smoking, inadequate calcium and lack of exercise. Exercise can also help to reset the circadian clock, located in the brain, which dictates when the body wants to sleep.

In addition to the benefits of physical exercise, there is now some evidence to suggest that keeping the mind active can help mitigate against some forms of mental decline. This idea is supported by studies in which rats that were kept in stimulating environments had larger cerebral cortexes, larger neurons and more connections among neurons than did rats kept in non-stimulating environments.

Our understanding of disease processes and lifestyle influences has greatly improved our capacity to alleviate some of the physiological problems that we commonly associate with aging. Medical improvements to fight disease and changes in lifestyle have thereby increased, and will continue to increase, life expectancy and the quality of life as we age. Lifespan, however, has been little affected by these advances. Further improvements in life expectancy, and the possibility of extending lifespan, may come from improving our understanding of the more fundamental biochemical and molecular processes behind normal aging.

MOLECULAR AND BIOCHEMICAL RESEARCH INTO AGING

Throughout the life of an organism, it faces a constant assault from environmental factors such as radiation and chemicals that can react with and damage important biological molecules and processes. Equally, the more times cells reproduce their genetic material, the more likely that mistakes may be made. Thus over time, the fundamental structure of cells and the day-to-day activities of cells can be compromised. The ability to repair structural and metabolic damage is key to reducing many age-associated effects.

It is also known that the activity of a variety of genes changes with age. Of particular interest are a number of genes involved in cell division that are down regulated with age. Apparent aging rates can also be associated with specific genes. Diseases such as Werner's Syndrome and Hutchinson-Guilford progeria are associated with single genes, and cause patients to prematurely undergo genetic and physiologic changes similar to aging. Werner's Syndrome

causes death usually by age 50 while the Hutchinson-Guilford disorder results in death before age 15.

In addition to damage accumulation, aging appears also to be the result of programmed processes. This specifically refers to senescence, the state into which cells enter after a pre-determined number of cell divisions. Finally, calorie-reduced diets are associated with increased lifespans and involve the interaction of many of the facets of aging.

A. Damage With Age

1. Free Radical Damage

Free radicals are the normal by-product of the metabolism of fats, proteins and carbohydrates into energy; in most cases, they are properly disposed of by the cells' own defences. Free radicals are atoms, molecules or compounds with an extra-unpaired electron. In this unstable state, the compound is highly reactive and needs to take an electron from somewhere else in order to become stable. The electron source can be any compound, which is in turn left unstable and in need of an electron. This sets off a chain reaction resulting in the formation of some harmful compounds, particularly a class called reactive oxygen species (ROS), capable of damaging proteins, membranes and DNA.

2. Glucose Crosslinking

Some gerontologists[1] have used diabetes as a model for aging after observing that diabetics exhibit some signs of premature aging. Diabetics have faster rates of glucose crosslinking than do normal individuals.

Glucose crosslinking begins when glucose and proteins combine to produce "glycoproteins," a process called glycosylation. These glycoproteins then link together, or crosslink, to form advanced glycosylation end products (or AGEs). AGEs appear to toughen tissues and may be involved in the deterioration associated with aging, such as stiffening of the connective tissue, hardened arteries, clouded eyes (cataracts), loss of nerve function, and less-efficient kidneys. All of these changes are common in old age and are observed to occur prematurely in diabetics.

---

(1) Gerontologists are scientists who study aging.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

3. DNA Damage

DNA damage can occur as a result of radiation, including UV, chemicals or as the result of mistakes made in the DNA replication process. Replication mistakes in particularly sensitive areas of the yeast genome, for instance, yield small circles of DNA. The accumulation of these is directly related to cell age. Daughter cells, which inherit some of these circles, have shorter lifespans.

Radiation and chemicals can lead to mutations, the placement of a wrong letter of the DNA alphabet in the genome. These point mutations accumulate in older cells. It is theorized that the accumulated genetic damage leads to malfunctioning proteins and cells and ultimately tissues and organs. Such accumulated damage could explain increased frequencies of cancer and the decline in immune function in the elderly.

DNA is not exclusively confined to the nucleus. A very small proportion of our genetic material is contained within intracellular organelles called mitochondria. These structures are the energy generators for the cell. The mitochondria contain the DNA for only a few dozen genes, as compared to tens of thousands of genes encoded in the nuclear DNA. There is, however, a much higher rate of genetic mutation in the mitochondria due to the abundant supply of free radicals, in the form of reactive oxygen species, in these structures. Free radicals are a by-product of the energy metabolism performed by the mitochondria. Although higher rates of mutation have been identified in mitochondrial DNA, the specific mutations that occur may not be entirely random. Recent studies suggest that specific mutations occur with age. It has also been suggested that mitochondria may also be the site of a "longevity gene." Studies have shown that a large proportion of people over 100 years old possess a specific mitochondrial gene.

B. Minimizing the Damage

Left unchecked, the damage created over time would lead to severe problems in the functioning of cells and organs. Healthy organisms have, therefore, mechanisms that both prevent and repair damage. To some extent, the aging process is not so much related to the production of damage but to the increasing inability to repair damage once it has occurred.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

1. Neutralizing Free Radicals

Three enzymes exist within the cell to "disarm" these harmful compounds. These are superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase and catalase. Recently it was shown that anti-oxidant enzyme activity is deficient in some diseases of premature aging. Conversely, studies using laboratory invertebrates have shown that increasing the activity of these enzymes may extend lifespan. Nutrients known as anti-oxidants, such as vitamins C and E as well as beta-carotene, are also capable of neutralizing free radicals. However, these defences are not usually able to prevent all the damage that can be done by free radicals; little by little, the damage accumulates, which produces some of the tissue and organ deterioration associated with advancing age.

Diabetics have been observed to show some signs of premature aging. The increased production of free radicals through glucose metabolism is one possible reason for this observation. Free radicals have also been implicated in age-associated disorders such as cancer, atherosclerosis, cataracts and neurodegeneration. Recent work suggests that a buildup of nerve cell damage by free radicals triggers a hormonal response that initiates deterioration and aging. Research has suggested that boosting anti-oxidant levels may help to slow the aging process.

2. Heat Shock Proteins

Scientists have discovered that as cells approach senescence, they produce less of a class of protein called "heat shock proteins" (HSPs). Initially they were discovered after analyzing the contents of cells that had been subjected to higher temperatures than normal. In fact, it has been found that these HSPs are normally produced in cells but that their levels are increased in response to many stressors including heat, cold, trauma and toxins as part of a defence system to protect the cell. The ability to produce these surges in HSPs in response to stress is lost with age. This observation may help to explain why younger people respond better to stresses than do older people.

Although the exact role played by HSPs in the aging process is unclear, scientists do know that they play a part in breaking down and disposing of damaged proteins, while also assisting in the production and transportation of new cellular proteins. These "chaperones" are HSPs that bind and stabilize proteins at intermediate stages of folding, assembly, translocation across membranes, and degradation.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

HSPs have been linked to disease via their involvement with the immune system, including presenting antigens to the immune system for antibody production. They are also capable of initiating and propagating auto-immune disease. In addition, the HSPs appear to have a role in innate immunity. Other recent research suggests that HSPs may be involved in protection against cancer and cardiac failure.

3. DNA Protection and Repair

The lifespan of an organism has been shown to be related to its ability to prevent and repair certain types of DNA damage. Many DNA repair mechanisms are designed to find the errors, remove the segment containing the error, and re-constitute the DNA from the complementary strand.

Another aspect of DNA damage involves the enzyme DNA helicase. This enzyme is responsible for "unwinding" the double helix of the DNA strand during replication. Improperly functioning helicases have been implicated in some hereditary diseases of premature aging. This research is in its early stages and it has not yet been shown that the same mechanism is at work in normal individuals as they age.

Many of the errors of DNA replication occur in areas of the genome that are read frequently, or that have highly repetitive sequences, such as those which encode the ribosomes, the machinery for assembling proteins. Silent information regulator (SIR) proteins reduce the frequency with which stretches of the genome are expressed and, in yeast, are associated with increased lifespan.

4. Minimizing Glycosylation

The body has its own defences against AGE (advanced glycosylation end products) formation, as it does against DNA damage and free radical formation. Macrophages (immune cells that are capable of engulfing and destroying certain foreign structures) can attach themselves to AGEs. They then engulf the complex, break it down, and eject the remnants into the bloodstream for excretion via the kidneys. This system cannot prevent AGE accumulation completely, however, and AGEs accumulate with age.

Research is currently pursuing a means to artificially prevent AGE formation as well as destroy existing AGEs. A compound called aminogaunidine is being studied for its ability to prevent AGE formation. This substance has been shown to boost cardiovascular and

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

kidney function in laboratory animals. Another pharmaceutical agent called ALT-711 is being investigated for its ability to break apart existing AGEs and reverse the signs of aging such as reduced lung elasticity.

A decreasing ability to prevent or repair damage results in its accumulation. This can lead to the inability of cells and organs to perform their functions properly. In turn, this can lead to a weakened ability to maintain homeostasis and to fight off disease.

C. Telomeres and Programmed Senescence

Human cells, as well as many other organisms, have finite lifespans. In fact, until recently, it was believed that immortal cells, with infinite lifespans, were cancerous. After a certain number of divisions, normal cells enter a state of senescence. In this state, cells do not divide or proliferate and there is no DNA synthesis. Scientists have found links between senescence and human lifespans.

One aspect of senescence research is the discovery of a physical barrier that results in a finite number of cell divisions. Every chromosome has a long non-coding genetic tail called a telomere, which protects the unstable ends of coding DNA. Each time the DNA strand is copied (i.e., the cell divides), the telomere becomes shorter. Once the entire telomere is lost, the cell is no longer capable of dividing because further divisions would produce chromosomes that lack some information.

Human cells cultured in the laboratory have been notoriously difficult to work with because they die after a certain number of divisions. However, human cells genetically transformed to contain the enzyme telomerase do not die, as this enzyme maintains telomere length. Telomerase has also been found in some cancerous cells, which has led to a great deal of research on the possibility of controlling cancer growth by interfering with telomerase activity. It is unlikely, however, that telomeres will be the silver bullet against cancer. The immortal human telomerase-transformed cells have been shown not to be cancerous and some mice without telomerase activity have still developed cancer, so factors other than the existence of telomerase are involved in cancer cells' immortality.

The exact relationship between cell senescence and the aging process is not well defined and is an area of intense focus. Scientists have observed that the cells of cloned animals can have the telomere length of the genetic donor. The telomeres on the chromosomes of Dolly,

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

the first cloned animal, were shorter than anticipated for her chronological age, leading to speculation that cloned animals would age prematurely. Clones are produced using cells from adult animals, thus the cloned animal can begin life with telomeres considerably shorter than in a conventional embryo. Recently, a cloning procedure was developed that resulted in lengthened telomere size in clones. It is too early to conclude whether the lifespan of any of these clones has been significantly altered.

D. Increased Longevity through Caloric Restriction

Caloric restriction (CR), without malnutrition, is the focus of a considerable amount of current research. In both single-celled organisms such as yeast and in mammals such as rodents, CR has been shown to consistently extend life expectancy. The manner by which CR may increase life expectancy is proving to be somewhat complex. It appears as though CR may have an influence on DNA repair rates, free radical levels, hormonal balance and cell senescence as well as possibly other mechanisms. Another phenomenon associated with CR is the observation in laboratory rodents that the development of disease and tumours is prevented or slowed down. Research into CR may provide further insight into the mechanisms responsible for age-associated disease.

One of the manners by which CR may slow the aging process is by causing a reduction in the accumulation of free radicals. This is because free radicals are by-products of metabolism, the rate of which is reduced when calories are restricted. This, in turn, would result in less protein and tissue damage caused by these compounds and less DNA damage.

A connection has also been made between CR and genetic stability in yeast, a model organism from which much has been learned about fundamental aging processes. CR reduces the level of free radicals – molecules that can damage the cell's energy-producing machinery. Cells with undamaged machinery have more active SIR proteins, which in turn slow down the aging process through changes in gene expression.

A third proposed means of reducing DNA damage is based on the observation that CR lowers core body temperature. This could result in less DNA damage, and better DNA repair than at normal body temperatures. Some age-associated diseases such as cancer and cardiovascular disease have been linked to free radical and DNA damage, which may help to account for CR's observed effect on disease progression. A possible mechanism for CR's

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

anticarcinogenic effects is the observation that the level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) affects tumour growth. CR inhibits production of IGF-1, and this may be how CR prevents or slows the progression of cancer.

In addition, CR appears to somehow moderate the decline in growth hormone. This could have the effect of postponing the frailty associated with old age. Researchers have noted that CR appears to have an effect on the immune system by postponing the decline normally observed in aging. The means by which CR accomplishes this is not yet known but may also be linked back to the reduction in damage accumulation. Free radical damage results in the loss of function of some proteins and could include those produced in the immune response. Finally, CR results in reduced consumption of glucose and so it may be reasonable to theorize that CR may result in less AGE formation. This could therefore delay disease progression and other changes associated with normal aging.

It is not practical to carry out human studies in this area. Instead, scientists are studying the effects of CR on primates. Even so, these studies will take several decades and are far from being complete. Preliminary observations of these monkeys suggest that CR does delay aging in primates. Research into caloric restriction does not promote the aim of severely restricting the caloric intake of humans in order to extend life. What is hoped is that clarification of the mechanisms involved will help to provide a means of improving health in later years.

CONCLUSION

Life expectancy has increased by more than 50% in the past 100 years, and the health of the elderly has also improved as the result of disease treatment and prevention. Further improvements in life expectancy and health will inevitably arise out of research into the fundamental understanding of aging in the absence of disease. It is also possible that an increase in human lifespan may result from this research. Such an increase may involve many practical and ethical questions. The possibility of greatly increased human lifespan, however, will not occur for a long time. That time should be used to carefully address the socio-economic implications of an older, healthier population.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

SELECTED REFERENCES

Federal, Provincial and Territorial Advisory Committee on Population Health. *Toward a Healthy Future*, Second Report on the Health of Canadians, 1999.

National Institute on Aging (NIA). *In Search of The Secrets of Aging*. NIA internet site at: www.nih.gov/nia/health/pubs/secrets-of-aging/

"The Quest to Beat Aging," *Scientific American* special edition, June 2000.

Rose, Michael R. "Can Human Aging Be Postponed?" *Scientific American*, December 1999, pp. 106-111.

PRB 00-23F

Library of Parliament
Bibliothèque du Parlement

VIEILLIR EN SANTÉ : AJOUTER DE LA VIE AUX ANNÉES ET DES ANNÉES À LA VIE

Sonya Norris
Tim Williams
Division des sciences et de la technologie

27 octobre 2000

PARLIAMENTARY RESEARCH BRANCH
DIRECTION DE LA RECHERCHE PARLEMENTAIRE

La Direction de la recherche parlementaire de la Bibliothèque du Parlement travaille exclusivement pour le Parlement, effectuant des recherches et fournissant des informations aux parlementaires et aux comités du Sénat et de la Chambre des communes. Entre autres services non partisans, elle assure la rédaction de rapports, de documents de travail et de bulletins d'actualité. Les attachés de recherche peuvent en outre donner des consultations dans leurs domaines de compétence.

THIS DOCUMENT IS ALSO PUBLISHED IN ENGLISH

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

TABLE DES MATIÈRES

Page

INTRODUCTION 1

DURÉE DE VIE ET ESPÉRANCE DE VIE 1

TENDANCES HISTORIQUES DE L'ESPÉRANCE DE VIE 2

VIEILLISSEMENT NORMAL 3
A. Cœur et poumons 3
B. Reins 3
C. Système immunitaire 4
D. Hormones 4
E. Cerveau 5
F. Yeux et oreilles 5

ÊTRE EN FORME POUR VIVRE VIEUX 6

RECHERCHE MOLÉCULAIRE ET BIOCHIMIQUE SUR LE VIEILLISSEMENT 7
A. Altérations avec l'âge 8
1. Altération des radicaux libres 8
2. Pontage glucosique 8
3. Altération de l'ADN 8

B. Réduire les dégâts 9
1. Neutralisation des radicaux libres 9
2. Protéines de choc thermique 10
3. Protection et réparation de l'ADN 11
4. Réduction de la glycosylation 11

C. Télomères et sénescence programmée 12

D. Longévité accrue par restriction calorique 13

CONCLUSION 14

RÉFÉRENCES CHOISIES 15

CANADA
LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

VIEILLIR EN SANTÉ : AJOUTER DE LA VIE AUX ANNÉES ET DES ANNÉES À LA VIE

INTRODUCTION

En 1999, 12,4 p. 100 de la population canadienne était âgée de 65 ans ou plus. En 2026, ce groupe d'âge devrait constituer 21,4 p. 100 de la population. Dans l'intervalle, la population âgée de plus de 90 ans devrait plus que tripler tandis que l'effectif des Canadiens de moins de 44 ans devrait diminuer de plus d'un million de personnes. Ces changements démographiques auront un impact profond sur la société : mentionnons la façon d'envisager la retraite et les pressions qui seront exercées sur le réseau de la santé. L'ampleur de cet impact dépendra de la santé de notre société vieillissante, elle-même influencée par nos connaissances scientifiques du vieillissement et des causes de la maladie, grâce auxquelles nous pourrions améliorer la santé des aînés. De nouveaux travaux sur la longévité des animaux de laboratoire ouvrent également la perspective de prolonger la vie, possibilité lourde de conséquences éthiques et pratiques. Ce document fait le point sur nos connaissances du vieillissement, en distinguant particulièrement le vieillissement normal et les maladies de la vieillesse.

DURÉE DE VIE ET ESPÉRANCE DE VIE

La durée de vie est la durée maximale de la vie d'un organisme. Chez l'homme, la vie peut atteindre 120 ans environ, durée que l'on considère, un peu arbitrairement, comme la durée de vie de l'espèce. L'espérance de vie est la durée moyenne de la vie d'une personne à partir des taux courants de mortalité. Présentement, l'espérance de vie à la naissance est de 75,7 ans pour un Canadien et de 81,4 ans pour une Canadienne. La moyenne réelle des années

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

vécues dans une population dépend des changements de mortalité qui se produisent au cours de la vie de cette population. Il est difficile d'interpréter les écarts dans l'espérance de vie d'un pays à l'autre, car l'enregistrement des données et le calcul diffèrent. Ainsi, il y a des différences concernant les critères de déclarabilité des naissances vivantes.

L'espérance de vie se calcule pour la population à divers âges. Par exemple, l'espérance de vie à 65 ans est de 16,2 ans pour les Canadiens et de 20 ans pour les Canadiennes. Si l'on compare l'espérance de vie à la naissance, on constate que, lorsqu'on atteint 65 ans, l'âge moyen du décès est plus avancé (81,2 contre 75,7 pour les hommes, 85,0 contre 81,4 pour les femmes). Cela, parce que l'espérance de vie à la naissance inclut la mortalité des enfants et des jeunes adultes, ce qui abaisse la moyenne.

TENDANCES HISTORIQUES DE L'ESPÉRANCE DE VIE

L'espérance de vie à la naissance a considérablement augmenté au Canada depuis 1900. Cette année-là, elle était de 47 ans pour le Canadien et de 50 ans pour la Canadienne. Depuis, elle a progressé de plus de 60 p. 100. Le taux d'augmentation de l'espérance de vie à la naissance a été plus rapide dans la première moitié du XX^{e} siècle; il a ralenti depuis les années 1960. L'augmentation de l'espérance de vie au début du XX^{e} siècle résulte des découvertes médicales, comme les vaccins, et de la mise en place de mesures sanitaires comme la chloration de l'eau. De nombreuses maladies infectieuses, courantes à l'époque au Canada, sont aujourd'hui à toutes fins utiles éliminées. Avec une plus faible mortalité attribuable aux maladies infectieuses chez les enfants, l'espérance de vie a grandement augmenté, parce que la mort d'un enfant abaisse considérablement l'âge moyen des décès.

Depuis 30 ans, les progrès de l'espérance de vie sont largement attribuables à une réduction des accidents mortels, ainsi qu'à une diminution des maladies cardiovasculaires.

L'espérance de vie chez les gens âgés a également augmenté, mais pas autant que l'espérance de vie à la naissance. Aux États-Unis, l'espérance de vie à 85 ans est passé de 4,6 ans en 1960 à 6,2 ans en 1975 et n'a pas changé depuis. Ainsi, alors qu'on a accru radicalement l'espérance de vie à la naissance, en grande partie en luttant contre les maladies, la durée de vie a augmenté très modestement.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

Les progrès de la médecine vont certainement continuer à allonger l'espérance de vie mais le peu d'accroissement de la durée de vie maximale donne à penser qu'il y a une limite d'âge chez l'espèce humaine. On peut alors se demander pourquoi les gens vieillissent en l'absence de maladies. Le processus du vieillissement en l'absence de maladies est souvent qualifié de vieillissement normal.

VIEILLISSEMENT NORMAL

De nombreux mythes circulent au sujet des mécanismes du vieillissement normal. Plus nous en apprenons sur le vieillissement, plus il devient clair que bon nombre des connotations négatives du vieillissement nous viennent des maladies et des changements dans le style de vie, plutôt que des phénomènes inévitables de l'âge. Beaucoup d'idées fausses viennent du fait que la recherche sur le vieillissement a surtout porté sur les malades âgés. Les résultats d'études longitudinales de personnes en santé, comme la *Baltimore Longitudinal Study on Aging*, commencent à brosser un tableau plus neutre des changements physiologiques associés au vieillissement normal.

A. Cœur et poumons

La fonction cardiovasculaire change avec l'âge, mais pas autant qu'on l'imagine. Le durcissement des artères peut accroître la résistance à la circulation du sang et entraîner l'hypertension et un certain épaississement des parois du cœur. Cependant, le cœur pompe plus efficacement. Par ailleurs, une raideur générale de la cavité pectorale peut entraîner une perte progressive de la fonction pulmonaire, accompagnée d'une diminution du volume d'air pouvant être expulsé de force avant une inhalation maximale. Les poumons perdent également une certaine capacité à éliminer les particules étrangères et l'infection. Dans les faits, la capacité de fournir de l'oxygène à l'organisme ne diminue pas beaucoup avec l'âge en soi, mais peut être facilement compromise par la maladie.

B. Reins

Le débit sanguin rénal diminue de 10 p. 100 par tranche de 10 ans à partir de l'âge de 20 ans, de sorte qu'une personne de 80 ans peut s'attendre à avoir la moitié du débit sanguin

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

rénal d'un jeune adulte. Le nombre de structures de filtration, les glomérules, diminue de 30 à 40 p. 100 jusqu'à l'âge de 80 ans, et leur efficacité diminue également. Malgré cela, en l'absence de stress, les reins conservent leur capacité à maintenir l'équilibre des liquides et des électrolytes. Une fois encore cependant, la fonction rénale est plus facilement compromise par la maladie, et la capacité des reins à fonctionner en présence d'une charge accrue de certains sels diminue.

C. Système immunitaire

Autre observation courante sur le vieillissement : les infections qui auraient été tolérables quelques années plus tôt peuvent se révéler mortelles dans la vieillesse. Des personnes âgées qui ne succombent à des maladies comme le cancer ou des maladies cardiovasculaires meurent souvent d'une grippe ou d'une pneumonie. Cela, parce que le système immunitaire n'est plus capable de combattre une infection « courante ».

Les globules blancs ou lymphocytes combattent les infections bactériennes et autres. Il y a deux types de lymphocytes : les cellules B et les cellules T. Les cellules T sont produites dans le thymus, qui rapetisse avec l'âge. Par conséquent, la concentration de cellules T fonctionnelles diminue avec l'âge. Certaines cellules T, les lymphocytes T auxiliaires, produisent des substances appelées lymphokines qui mobilisent à leur tour d'autres éléments du système immunitaire. L'interleukine-2 est une des lymphokines dont la concentration diminue avec l'âge. Des recherches en cours analysent l'effet anti-vieillissement d'un supplément d'interleukine-2.

D. Hormones

On sait depuis un certain temps que la concentration des hormones sexuelles, œstrogène et testostérone, baisse considérablement avec l'âge. En outre, d'autres hormones comme les hormones de croissance, la mélatonine et la déhydro-épiandrostérone peuvent également se raréfier avec l'âge. Ces diminutions, et d'autres, expliquent une bonne partie des effets dégénératifs de l'âge. Ainsi, les femmes âgées sont davantage exposées à l'ostéoporose et au cancer du sein quand baisse leur concentration d'œstrogène. L'hormone de croissance est également liée à la résistance des os et à la masse musculaire : quand sa concentration diminue avec l'âge, la fragilité augmente. On a constaté que des injections d'hormones de croissance

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

inversent certains symptômes du vieillissement, mais pourraient réduire la durée de vie totale. Les chercheurs étudient actuellement l'effet de l'hormone libérant les hormones de croissance, qui fait augmenter leur concentration et celle du facteur de croissance insulinoïde I (IGF-1), sécrétée en présence d'une concentration plus forte d'hormones de croissance. La mélatonine semble réguler certains changements saisonniers dans le corps et serait également en cause dans les problèmes de sommeil courants chez les aînés. L'hormone surrénale DHEA est un précurseur de la testostérone qu'on a proposé comme moyen de renforcer le système immunitaire des personnes âgées et de les protéger contre les maladies cardiovasculaires, la sclérose multiple et les cancers. Le DHEA, qui fait augmenter la concentration d'interleukine-2 (voir Système immunitaire plus haut) — pourrait être nécessaire au fonctionnement et à la multiplication des cellules immunitaires.

E. Cerveau

Des études récentes révèlent qu'il y a une certaine perte localisée de neurones attribuable à l'âge, mais que de nombreux circuits neuraux sont en mesure de compenser, en accroissant le nombre des connections entre les cellules et en faisant pousser de nouvelles extensions aux cellules nerveuses, comme des dendrites. Par conséquent, de nombreuses fonctions cognitives comme l'attention soutenue, la plupart des habiletés langagières et la mémoire sensorielle ne changent pas sensiblement avec l'âge.

Si de nombreuses fonctions du cerveau demeurent à peu près intactes, la perte de neurones dans la région du cerveau appelée noyau suprachiasmatique est en cause dans les perturbations du rythme circadien. Les personnes âgées ont tendance à se coucher plus tôt et à se lever plus tôt que les jeunes.

F. Yeux et oreilles

Avec l'âge, on constate fréquemment une réduction de la capacité de faire le foyer de près et sur des cibles mouvantes, une sensibilité accrue à l'éblouissement et une difficulté à voir lorsque la lumière est faible. Les sons à haute fréquence sont plus difficiles à entendre avec l'âge.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

ÊTRE EN FORME POUR VIVRE VIEUX

Vieillir est un lent naufrage : cette image de style n'est pas nécessairement avérée. Quand il réussit à éviter des maladies comme l'artériosclérose et d'autres affections cardiovasculaires, l'organisme continue de fonctionner relativement normalement en vieillissant. On peut donc éviter de nombreux problèmes de santé couramment associés au vieillissement par le contrôle des maladies. Il est également de plus en plus évident que le mode de vie et le régime alimentaire jouent des rôles marquants par rapport à l'apparition des problèmes de santé. Quand nous vieillissons, nous avons tendance à devenir plus sédentaires et à manger moins bien. Cela peut avoir un effet déterminant mais réversible sur la santé; un retour à l'activité physique et à une alimentation saine peut améliorer la santé.

La perte musculaire, la résistance des os, la glycémie, et la capacité cardiovasculaire sont des troubles courants généralement associés à la vieillesse. Ils n'ont pas nécessairement de liens avec le vieillissement biologique et on peut atténuer ces manifestations en demeurant actif et en conservant de bonnes habitudes alimentaires. Les adultes sédentaires qui entreprennent un programme d'exercice physique peuvent connaître des améliorations remarquables, notamment dans la capacité de ventiler les poumons et dans le fonctionnement des vaisseaux sanguins. En outre, l'hyperglycémie, fréquente chez les personnes âgées, résulte souvent d'une mauvaise alimentation et d'un manque d'exercice. Les programmes d'exercices destinés aux aînés intolérants au glucose améliorent considérablement le métabolisme des sucres et diminuent la concentration d'insuline dans le sang. L'ostéoporose a des liens avec le tabagisme, un apport insuffisant en calcium et le manque d'exercice. L'exercice peut également remettre à l'heure l'horloge circadienne, située dans le cerveau, qui impose à l'organisme le besoin de sommeil.

Outre les avantages de l'exercice physique, il semble que le fait de garder le cerveau actif peut atténuer certaines formes de dépérissement mental. Cette idée est confortée par des études qui révèlent que des rats gardés dans un environnement stimulant présentaient un cortex cérébral plus gros, des neurones plus grosses et davantage de connections interneuroniques que des rats élevés en milieu non stimulant.

Notre connaissance en pathologie et sur l'effet des modes de vie a grandement amélioré notre capacité à atténuer certains troubles physiologiques courants de la vieillesse. Les

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

progrès de la médecine contre la maladie et le changement des modes de vie ont donc amélioré l'espérance de vie et la qualité de vie dans la vieillesse, et continueront de le faire. Cependant, la durée de vie a été très peu touchée par ces progrès. De meilleures connaissances des mécanismes biochimiques et moléculaires fondamentaux qui président au vieillissement normal pourraient également accroître l'espérance de vie, et peut-être la durée de vie.

RECHERCHE MOLÉCULAIRE ET BIOCHIMIQUE SUR LE VIEILLISSEMENT

Pendant toute sa vie, un organisme fait face à l'assaut constant de facteurs environnementaux comme le rayonnement et les produits chimiques, qui peuvent réagir avec des processus biologiques et des molécules importants et les endommager. En outre, plus les cellules dupliquent leur matériel génétique, plus les erreurs de transcription sont probables. Ainsi, avec le temps, la structure fondamentale des cellules peut être altérée et leur activité, compromise. La capacité de réparer les dégâts structurels et métaboliques est essentielle si l'on veut réduire de nombreux effets du vieillissement.

On sait également que l'activité de divers gènes change avec l'âge. Signalons notamment les gènes qui participent à la division cellulaire, et qui sont régulés à la baisse avec l'âge. Le taux de vieillissement apparent est également influencé par certains gènes. Des maladies comme le syndrome de Werner et la progérie sont liées à un gène particulier et causent des changements génétiques et physiologiques qui entraînent le vieillissement prématuré. Le syndrome de Werner cause généralement la mort avant l'âge de 50 ans, la progérie vers l'âge de 15 ans.

En plus d'être une accumulation d'altérations, le vieillissement semble résulter d'un processus programmé. Cela renvoie ici à la sénescence, état où parviennent les cellules après un nombre prédéterminé de divisions. Enfin, les régimes réduits en calories entraîneraient l'allongement de la durée de vie et feraient interagir de nombreux aspects du vieillissement.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

A. Altérations avec l'âge

1. Altération des radicaux libres

Les radicaux libres sont le sous-produit normal du métabolisme des graisses, des protéines et des glucides qui se transforment en énergie; dans la plupart des cas, les cellules les éliminent par leur propre mécanisme de défense. Les radicaux libres sont des atomes, molécules ou composés qui contiennent un électron non apparié. Ces corps chimiques instables réagissent très facilement et fixent un électron étranger pour se stabiliser. Le donneur d'électron peut être n'importe quel composé, qui est à son tour déstabilisé et cherche un électron. Cela déclenche une réaction en chaîne qui entraîne la formation de composés nocifs, en particulier une classe de composés appelée corps à oxygène réactif, capable d'endommager les protéines, les membranes et l'ADN.

2. Pontage glucosique

Certains gérontologues(1) ont utilisé le diabète comme modèle du vieillissement après avoir observé que les diabétiques manifestent certains signes de vieillissement prématuré. Chez eux, la réticulation du glucose est plus rapide que chez les personnes normales.

Le pontage glucosique se produit lorsque le glucose et des protéines se combinent pour produire des glycoprotéines, par glycosylation. Ces glycoprotéines se regroupent ensuite par pontage pour former des produits finaux de glycosylation poussée (AGE pour *advanced glycosylation end products*). Les AGE semblent durcir les tissus et pourraient participer à l'altération liée au vieillissement, comme le durcissement du tissu conjonctif et des artères, les cataractes, la perte de fonction nerveuse et la réduction de l'efficacité des reins. Tous ces changements, courants à la vieillesse, se manifestent prématurément chez les diabétiques.

3. Altération de l'ADN

L'altération de l'ADN peut résulter des rayonnements, notamment ultraviolet, de l'action des produits chimiques ou d'erreurs de réplication. Les erreurs de réplication dans les secteurs particulièrement sensibles du génome des levures, par exemple, donne lieu à l'apparition de petits

---

(1) Scientifique qui étudie le vieillissement.

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

cercles d'ADN. Leur accumulation est directement liée à l'âge des cellules. Les cellules filles qui héritent de certains de ces cercles vivent moins longtemps.

Le rayonnement et les produits chimiques peuvent causer des mutations, l'inscription d'une mauvaise lettre dans la chaîne alphabétique d'ADN du génome. Ces mutations ponctuelles s'accumulent chez les cellules âgées. On pose l'hypothèse que l'accumulation des altérations génétiques donne lieu à des protéines, des cellules et, à terme, des tissus et des organes qui fonctionnent mal. Ces altérations accumulées pourraient expliquer la fréquence des cancers et la diminution de la fonction immunitaire chez les personnes âgées.

L'ADN n'est pas confiné au noyau des cellules. Une infime proportion de notre matériel génétique se trouve dans les mitochondries. Ces organelles intracellulaires sont les piles d'énergie de la cellule. La mitochondrie contient l'ADN de quelques dizaines de gènes seulement, alors que l'ADN nucléaire en encode des dizaines de milliers. Cependant, le taux de mutation est beaucoup plus élevé dans la mitochondrie à cause de l'abondance des radicaux libres, sous la forme d'espèces à oxygène réactif. Même si l'on relève un taux de mutations plus élevé dans l'ADN mitochondrial, les mutations spécifiques qui se produisent ne sont peut-être pas entièrement aléatoires. Des études récentes donnent à penser que des mutations spécifiques sont fonction de l'âge. On a également soutenu que les mitochondries pourraient détenir le « gène de la longévité » : des études révèlent qu'une grande proportion des centenaires possèdent un gène mitochondrial spécifique.

B. Réduire les dégâts

Sans contrôle, les altérations qui se produisent avec le temps débouchent sur de graves problèmes dans le fonctionnement des cellules et des organes. Les organismes sains disposent de mécanismes qui préviennent les altérations et les corrigent. Dans une certaine mesure, le vieillissement n'est pas tant un phénomène de production d'altérations mais plutôt d'incapacité croissante à corriger les altérations qui se sont produites.

1. Neutralisation des radicaux libres

Trois enzymes de la cellule ont pour rôle de « désarmer » ces composés nocifs : la superoxyde dismutase (SOD), la glutathione peroxydase et la catalase. Récemment, on a démontré que l'activité des enzymes antioxydantes fait défaut dans certaines maladies entraînant un

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

vieillissement prématuré. À l'inverse, des études expérimentales sur les invertébrés révèlent que l'augmentation de l'activité de ces enzymes peut prolonger la vie. Les éléments nutritifs antioxydants, vitamines C et E, bêtacarotène, sont capables de neutraliser les radicaux libres. Cependant, ces défenses ne sont généralement pas en mesure d'empêcher toutes les altérations que peuvent causer les radicaux libres; peu à peu, celles-ci s'accumulent et produisent des détériorations des tissus et des organes qui sont liées au vieillissement.

Les diabétiques manifestent certains signes de vieillissement prématuré. La production accrue de radicaux libres issus du métabolisme du glucose est une des explications possibles de ce phénomène. Les radicaux libres ont été mis en cause dans des désordres liés à l'âge comme le cancer, l'athérosclérose, les cataractes et la neurodégénérescence. Des travaux récents donnent à penser que l'accumulation des lésions causées aux cellules nerveuses par les radicaux libres provoque une réaction hormonale qui enclenche la détérioration et le vieillissement. Des travaux laissent croire qu'un relèvement considérable de la concentration d'antioxydants peut contribuer à ralentir le vieillissement.

2. Protéines de choc thermique

Les scientifiques ont découvert que plus une cellule approche de la sénescence, moins elle produit de protéines d'une classe appelée *protéines de choc thermique* (PCT). Découvertes à l'origine dans les cellules soumises à des températures plus élevées que la normale, elles sont produites normalement dans les cellules mais leur concentration augmente en fonction de facteurs de stress comme la chaleur, le froid, le traumatisme et les toxines, sous l'action des mécanismes de défense de la cellule. La capacité de produire ces pointes de PCT en réaction au stress se perd avec l'âge. Cette observation pourrait expliquer en partie pourquoi les jeunes répondent mieux au stress que les personnes âgées.

Même si le rôle exact des PCT dans le vieillissement est mal connu, les scientifiques savent qu'elles jouent un rôle dans le fractionnement et l'élimination des protéines endommagées, tout en aidant à la production et au transport de nouvelles protéines cellulaires. Ces « chaperons » sont des PCT qui fixent et stabilisent les protéines au stade intermédiaire du repliement des chaînes, de l'assemblage, de la translocation et de la dégradation.

Les PCT ont été liés à la maladie à cause de leur rôle dans le système immunitaire, notamment la présentation des antigènes au système immunitaire pour la

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

production d'anticorps. Ils sont également capables d'initier des maladies auto-immunes et de les propager. En outre, ces protéines semblent jouer un rôle dans l'immunité naturelle. D'autres travaux récents donnent à penser que les PCT pourraient participer à la protection contre le cancer et les défaillances cardiaques.

3. Protection et réparation de l'ADN

La durée de vie d'un organisme s'avère liée à sa capacité de prévenir et de réparer certaines altérations à l'ADN. De nombreux mécanismes sont conçus pour repérer les erreurs, retirer les segments fautifs et reconstituer l'ADN à partir du brin complémentaire.

Un autre aspect des altérations de l'ADN fait intervenir la DNA hélicase. Cette enzyme est chargée de « déspiraler » la double hélice d'ADN durant la réplication. L'hélicase défectueuse serait en cause dans certaines maladies héréditaires entraînant un vieillissement prématuré. Cette recherche en est à ses débuts et n'a pas encore détecté le même mécanisme dans le vieillissement normal des individus.

Bon nombre des erreurs de la réplication de l'ADN se retrouvent dans des zones du génome qui sont souvent lues, ou qui présentent des séquences hautement répétitives, comme les sections qui encodent les ribosomes, responsables de l'assemblage des protéines. Les protéines « régulatrices de silence » (SIR) réduisent la fréquence d'expression de certaines parties du génome et, chez la levure, interviennent dans l'allongement de la vie.

4. Réduction de la glycosylation

L'organisme dispose de ses propres défenses contre la formation de produits finals de glycosylation (AGE) comme il en dispose contre l'altération de l'ADN et la formation de radicaux libres. Les macrophages, cellules immunitaires capables d'avaler et de détruire des corps étrangers, peuvent se lier aux AGE. Par la suite, ils absorbent le complexe, le fractionnent et en éjectent les restes dans le sang afin qu'ils soient excrétés par les reins. Ils ne peuvent pas empêcher totalement l'accumulation d'AGE, qui se fait avec l'âge.

La recherche actuelle cherche une façon d'empêcher la formation d'AGE, notamment grâce à l'aminoguanidine, et de détruire les AGE qui existent. L'aminoguanidine stimule la fonction cardiovasculaire et reinale chez les animaux de laboratoire. Un autre agent

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

pharmaceutique, l'ALT 711, fait l'objet d'études pour sa capacité de fractionner les AGE existants et pour inverser des signes du vieillissement comme la réduction de l'élasticité des poumons.

Moins la cellule peut empêcher les lésions ou les réparer, plus celles-ci s'accumulent. À la fin, les cellules et les organes peuvent cesser de fonctionner correctement, réduisant du même coup le maintien de l'homéostasie et la résistance à la maladie.

C. Télomères et sénescence programmés

Les cellules humaines, comme celles de nombreux autres organismes, ont une vie de durée finie. Jusqu'à récemment, on croyait que les cellules immortelles étaient cancéreuses. Après un certain nombre de divisions, les cellules normales passent à un état de sénescence. Dans cet état, elles ne se divisent plus et il n'y a plus de synthèse d'ADN. Les scientifiques ont trouvé des liens entre la sénescence cellulaire et la durée de vie de l'homme.

La recherche sur la sénescence a permis de découvrir un obstacle physique qui résulte d'un nombre fini de divisions cellulaires. Chaque chromosome présente une longue queue non codante appelée télomère, qui protège les extrémités instables de l'ADN codant. Chaque fois que le brin d'ADN est copié, c'est-à-dire que la cellule se divise, le télomère raccourcit. Une fois le télomère perdu, la cellule n'est plus capable de se diviser parce que les nouvelles divisions produiraient des chromosomes auxquels il manque une partie de l'information.

Les cellules humaines cultivées en laboratoire résistent notoirement à l'expérimentation parce qu'elles meurent après un certain nombre de divisions. Cependant, les cellules humaines auxquelles ont a ajouté génétiquement de la télomérase ne meurent pas, car cette enzyme maintient la longueur du télomère. La télomérase se trouve également dans certaines cellules cancéreuses, ce qui a donné lieu à beaucoup de recherches sur la possibilité de limiter la croissance cancéreuse en interférant avec l'activité de cette enzyme. Cependant, il est douteux que les télomères constituent une panacée contre le cancer. La cellule humaine immortelle, transformée par la télomérase s'est révélée non cancéreuse et certaines cellules de souris sans télomérase active ont quand même développé des cancers, de sorte que d'autres facteurs sont en cause dans l'immortalité des cellules cancéreuses.

La relation exacte entre la sénescence cellulaire et le vieillissement est mal connue et constitue un domaine de recherches intenses. Les scientifiques ont observé que les cellules d'animaux clonés peuvent avoir des télomères aussi longs que ceux du parent. Les télomères des

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHÈQUE DU PARLEMENT

chromosomes de Dolly, premier mammifère cloné, étaient courts par rapport à l'âge de ses chromosomes, ce qui donne à penser que les animaux clonés vieilliraient prématurément. Les clones sont produits à partir de cellules d'animaux adultes; par conséquent, les animaux clonés commencent leur vie avec des télomères considérablement plus courts que ceux d'un embryon classique. Récemment, une procédure de clonage a permis d'allonger les télomères chez les clones. Il est encore trop tôt pour savoir si la durée de vie de ces clones en sera modifiée.

D. Longévité accrue par restriction calorique

La restriction calorique (RC), à distinguer de la malnutrition, fait l'objet de beaucoup de recherches actuellement. Autant chez des unicellulaires comme la levure que chez des mammifères comme les rongeurs, la RC a toujours provoqué l'allongement de l'espérance de vie. Le mécanisme en cause est assez complexe. Il semble que la RC peut agir sur le taux de réparation de l'ADN, la concentration des radicaux libres, l'équilibre hormonal et la sénescence des cellules, et peut être sur d'autres mécanismes. Un autre phénomène associé à la RC est le fait que les maladies et les tumeurs n'apparaissent plus ou se développent plus lentement chez les rongeurs de laboratoire. La recherche sur la RC pourrait nous renseigner davantage sur les mécanismes responsables des maladies liées à l'âge.

Une des façons par lesquelles la restriction calorique pourrait ralentir le vieillissement c'est en réduisant l'accumulation des radicaux libres. Cela, parce que les radicaux libres sont des sous-produits du métabolisme, dont le taux est réduit lorsqu'il y a moins d'apport calorique. Cela entraîne par conséquent moins de lésions aux protéines et aux tissus causées par ces composés, et moins d'altérations à l'ADN.

On fait également un lien entre la RC et la stabilité génétique de la levure, organisme à partir duquel on a beaucoup appris sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement. La RC réduit la concentration des radicaux libres, molécules qui peuvent endommager la machinerie productrice d'énergie de la cellule. Les cellules dont la machinerie est intacte ont des protéines SIR plus actives qui ralentissent le vieillissement par des changements dans l'expression des gènes.

Un troisième modèle proposé de réduction des altérations de l'ADN se fonde sur l'observation que la RC abaisse la température basale du corps. Cela pourrait entraîner moins d'altérations de l'ADN et un meilleur mécanisme de réparation de cette molécule que ce qui a

LIBRARY OF PARLIAMENT
BIBLIOTHEQUE DU PARLEMENT

lieu à la température normale du corps. Certaines maladies liées à l'âge comme le cancer et les maladies cardiovasculaires ont été liées aux radicaux libres et aux altérations de l'ADN, ce qui peut contribuer à rendre compte de l'effet observé de la RC sur la progression de la maladie. La RC pourrait avoir des effets anticarcinogènes par le fait qu'elle inhibe la production d'IGF-1, dont la concentration influe sur la croissance des tumeurs.

En outre, la RC semble modérer quelque peu la diminution de l'hormone de croissance. Cela peut avoir l'effet de retarder la fragilité qui se manifeste à la vieillesse. Les chercheurs ont noté que la RC semble agir sur le système immunitaire en retardant le déclin observé normalement lors du vieillissement. Le moyen par lequel la RC y parvient n'est pas encore connu mais pourrait être lié à une réduction de l'accumulation des lésions. Les altérations causées par les radicaux libres entraînent des pertes fonctionnelles chez certaines protéines, et peut-être chez celles qui sont responsables de la réaction immunitaire. Enfin, la RC s'accompagne d'une consommation réduite de glucose et il peut être raisonnable de penser qu'elle fait diminuer la formation d'AGE. Cela pourrait donc retarder la progression de la maladie et d'autres changements liés au vieillissement normal.

Il est difficile d'effectuer des recherches chez l'humain dans ce domaine. Les scientifiques utilisent plutôt les effets de la RC sur les primates. Même là, les études prennent plusieurs dizaines d'années et sont loin d'être complètes. Les premières observations sur les singes donnent à penser que la RC retarde le vieillissement des primates. La recherche sur la restriction calorique ne va pas dans le sens d'une restriction radicale de l'apport calorique chez l'homme afin de prolonger la vie. Ce qu'on espère trouver, c'est la clarification des mécanismes en cause, afin d'améliorer la santé durant les dernières années de vie.

CONCLUSION

L'espérance de vie s'est accrue de plus de 50 p. 100 depuis 100 ans, et la santé des personnes âgées s'est également améliorée à la suite du traitement et de la prévention des maladies. D'autres améliorations au chapitre de l'espérance de vie et de la santé découleront certainement de la recherche qui porte sur les mécanismes fondamentaux du vieillissement en l'absence de maladie. Il est également possible que cette recherche permette d'allonger la durée de la vie de l'homme. Cet allongement soulèverait de nombreux problèmes pratiques et

éthiques. Toutefois, la perspective d'une vie humaine beaucoup plus longue n'est pas pour bientôt. Dans l'intervalle, nous devons considérer sérieusement les implications socioéconomiques d'une population plus âgée et davantage en santé.

RÉFÉRENCES CHOISIES

Comité consultatif fédéral, provincial et territorial sur la santé de la population (Canada), *Pour un avenir en santé*, Deuxième rapport sur la santé de la population canadienne, 1999.

National Institute on Aging (NIA), *In Search of The Secrets of Aging*, NIA internet site at: www.nih.gov/nia/health/pubs/secrets-of-aging/

"The Quest to Beat Aging," *Scientific American* special edition, juin 2000.

Rose, Michael R. "Can Human Aging Be Postponed?" *Scientific American*, décembre 1999, p. 106-111